

Artículo original

Revisión sistemática

Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura

Franklin José Espitia De La Hoz  ¹

¹Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e802. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.802>

Recibido: 07/Marzo/2023

Aceptado: 07/Marzo/2024

Publicado: 14/Junio/2024

Resumen

Contexto: los implantes de testosterona pueden lograr el incremento de los niveles séricos de testosterona.

Objetivo: evaluar los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura acerca de los beneficios y riesgos del uso de los implantes de testosterona en mujeres. La búsqueda se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (Medline, Central, Embase, entre otras), con términos de búsqueda libres y estandarizados. En los beneficios se consideró como desenlace primario la reactivación del deseo sexual, y en los riesgos la proporción de acné, *spotting*, clitoromegalia e hirsutismo.


Resultados: se incluyeron 79 publicaciones. No se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaran los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres. En escasas publicaciones observacionales retrospectivas, el uso de implantes de testosterona en mujeres, se asoció con una mejoría en varios dominios de la función sexual y la angustia personal. Los datos acerca de la eficacia de seguridad a largo plazo son escasos y la calidad de la evidencia es baja. En los riesgos y efectos adversos comunes se encontró: acné, alopecia e hirsutismo, así como eritrocitosis (policitemia), extrusión, celulitis/infección y hematomas.

Conclusiones: los beneficios de los implantes de testosterona en mujeres son superados por los riesgos, y la incidencia de efectos adversos irreversibles puede ser mucho más alta de lo que se ha informado. Es necesaria una estrecha vigilancia del uso racional de los implantes de testosterona en mujeres.

Palabras clave: andrógenos, testosterona, implantes de medicamentos, eficacia, riesgo a la salud, seguridad, mujeres.

Destacados

- La testosterona se utiliza para el trastorno del deseo sexual hipoactivo en la posmenopausia.
- Los implantes de testosterona pueden restaurar las concentraciones séricas de testosterona.
- Los implantes de testosterona son una alternativa excesiva frente a otras presentaciones en mujeres.
- Las usuarias de implantes de testosterona presentan serios eventos adversos dependientes de andrógenos.

 **Correspondencia:** XFranklin José Espitia De La Hoz, carrera 19 #12-75, Megacentro Pinares, torre 1, local 205, Pereira (Risaralda), Colombia. Correo-e: espitiafe@yahoo.es

Benefits and risks of testosterone pellets in women: A systematic review of the literature

Abstract

Background: testosterone implants can increase serum testosterone levels.

Purpose: to evaluate the benefits and risks of testosterone implants in women, through a systematic review of the literature.

Methodology: a systematic review of the literature was carried out about the benefits and risks of the use of testosterone implants in women. The search was carried out in different electronic databases (Medline, Central, Embase, among others), with free and standardized search terms. In the benefits, the reactivation of sexual desire was considered as the primary outcome; and in the risks the proportion of acne, spotting, clitoromegaly and hirsutism.

Results: seventy-nine publications were included. We found no randomized controlled trials evaluating the benefits and risks of testosterone implants in women. In few retrospective observational publications, the use of testosterone implants in women was associated with improvement in several domains of sexual function and personal distress. Data on long-term efficacy and safety are scarce and the quality of evidence is low. Common risks and adverse effects were found: acne, alopecia and hirsutism, as well as erythrocytosis (polycythemia), extrusion, cellulitis/infection and hematomas.

Conclusions: The benefits of testosterone implants in women are outweighed by the risks, and the incidence of irreversible adverse effects may be much higher than has been reported. Close monitoring of the rational use of testosterone implants in women is necessary.

Keywords: Androgens; Testosterone; Drug Implants; Efficacy; Health Risk; Safety; Women.

Highlights

- Testosterone is used for postmenopausal hypoactive sexual desire disorder.
- Testosterone implants can restore serum testosterone concentrations.
- Testosterone implants are an excessive alternative to other presentations in women.
- Users of testosterone implants present serious androgen-dependent adverse events.

Introducción

La testosterona, un esteroide de 19 átomos de C, sintetizada a partir del colesterol (figura 1); en mujeres es producida por los ovarios (25%), la corteza suprarrenal (25%) y la conversión periférica de andrógenos suprarrenales (50%) (1).

La testosterona en las mujeres es una hormona de carácter metabólico, vascular y reproductivo, que además ayuda en la regulación y el mantenimiento del complejo vulvovaginal, el suelo pélvico, la vejiga y la uretra, así como en las funciones sexuales vitales, incluida la lubricación vaginal, acciones que se ven favorecidas gracias a sus efectos intracrininos (dentro de la célula, es decir, la síntesis ocurre donde se ejerce la acción o en las mismas células donde se produce la síntesis) (2-3).

La testosterona endógena tiene un papel fundamental en la salud de la mujer, ya sea a través de la acción androgénica directa o como

precursora de la producción de estradiol a través del proceso de aromatización (2, 4) (figura 2).

En las mujeres en premenopausia, los niveles de testosterona circulante son poco más o menos 10 veces mayores que los niveles de estradiol, siendo el rango normal de 15 a 70 ng/dl, y cuando las mujeres alcanzan los 40 años, las concentraciones séricas representan aproximadamente la mitad de cuando tenían 20 años (5).

Los tratamientos hormonales, a base de testosterona, se han convertido en los últimos años en el caballito de batalla para enfrentar los trastornos sexuales, tanto en hombres como en mujeres (6); de hecho, las recetas de testosterona aumentaron más de 3 veces entre 2001 y 2011, en todos los grupos etarios (6-7).

Los beneficios de los implantes de testosterona radican, principalmente, en su bajo riesgo de transferencia del fármaco y un posible mayor cumplimiento/conveniencia por parte de los pacientes, sin embargo, son elevados sus riesgos,

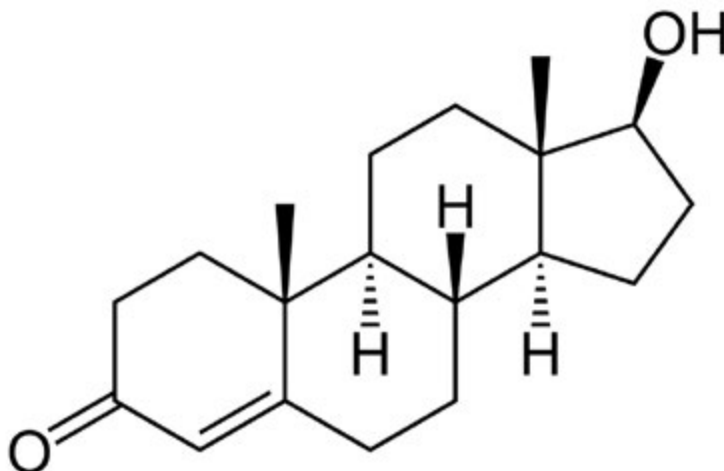


Figura 1. Estructura química de la testosterona

Fuente: adaptado de 1-3.

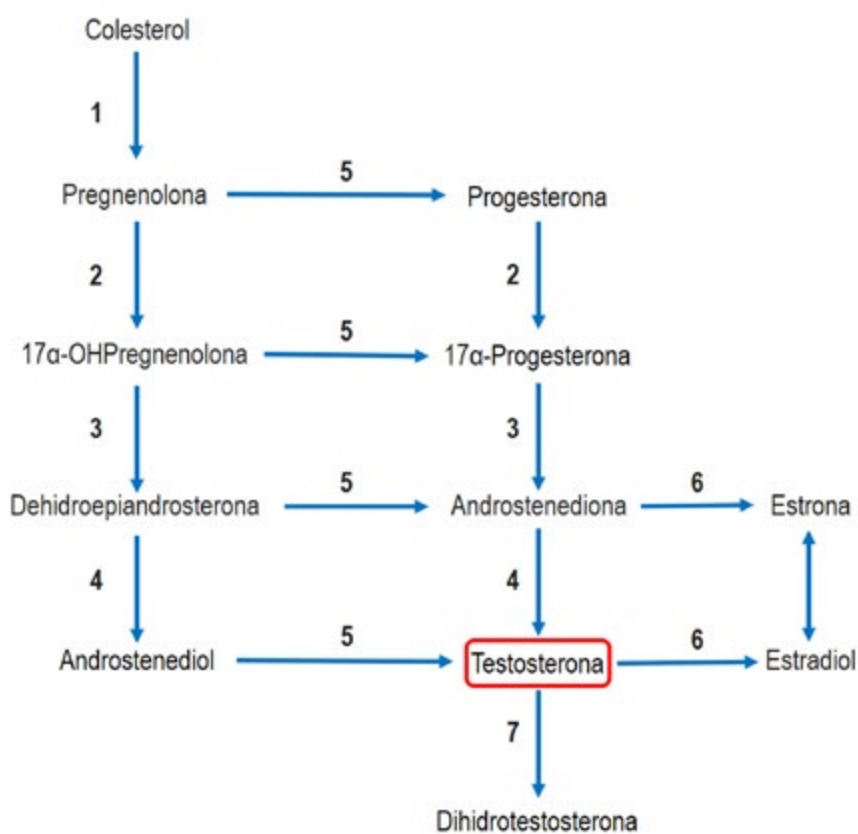


Figura 2. Síntesis de testosterona

Nota: 1) P450_{sc}; 2) P450_{c17} (17 α -hidroxilasa); 3) P450_{c17} (17,20 liasa); (4) 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5) 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa/ Δ -5-4 cetoesteroide isomerasa; 6) P450 aromatasa; 7) 5-reductasa.

Fuente: elaboración propia.

ya que se asocian a incrementos suprafisiológicos en los niveles séricos de testosterona (hasta 4–6 meses), lo cual puede tener efectos negativos en la salud (acné, hirsutismo, alopecia, aumento de peso, cambio de la voz (voz grave), hipertrigliceridemia, daño hepático y cáncer de mama) (6).

En la actualidad, se ha difundido de forma masiva e indiscriminada un conjunto de técnicas, estrategias y procesos para impulsar el uso de implantes de testosterona ("testosterona bioidéntica con provechosos beneficios como hormona del rejuvenecimiento") en personas que desean mejorar su desempeño sexual, físico, cognitivo e incluso emocional; convirtiéndose en la "mejor opción" para enfrentar los cambios propios del envejecimiento (6, 8).

Los implantes o gránulos de testosterona los promocionan como un producto natural (hormonas sintetizadas y bioidénticas que provienen de una fuente botánica: soja y ñame) de liberación sostenida, caracterizados por ser una forma saludable, exacta y personalizada de "reemplazo hormonal" de acción prolongada; compuestas a

mano para que sean biológicamente compatibles con el estradiol y la testosterona humana (9). De paso, no son nada nuevo, de hecho, hace más de 70 años se viene patrocinando su uso en mujeres para tratar los síntomas de la perimenopausia y la menopausia (10).

Los implantes de testosterona son dispositivos del tamaño de un grano de arroz que contienen testosterona, la cual se va liberando lentamente. Los vendedores de estos implantes, los indican para lograr el equilibrio hormonal, para mantener un ritmo de vida dinámico e incluso para prevenir el cáncer de mama, sin importar la edad de la persona; sin embargo, es larga la lista de bondades que ellos mismos les promueven (9, 11–13). En la tabla 1 se describen las indicaciones que promocionan los vendedores de implantes de testosterona (a través de publicidad directa al consumidor, sitios web que afirman brindar información médica legítima, consultorios, clínicas e instituciones con fines de lucro que promueven terapias para la salud femenina y antienvejecimiento).

Tabla 1. Beneficios que promocionan los vendedores de los implantes de testosterona

Aumento de la densidad mineral ósea	Equilibra y mejora el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono
Aumento de la energía física y mental	Estimula el nivel de energía corporal
Aumento de la masa muscular	Favorece el rejuvenecimiento vaginal
Ayuda a tener un estado físico saludable	Incrementa la sensación de bienestar
Ayuda a controlar el peso y a redistribuir la grasa corporal	Mejora la arquitectura del sueño
Combate las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas	Mejora el desempeño sexual y la calidad de vida
Da equilibrio hormonal	Mejora la memoria y la concentración
Ejerce un efecto protector sobre el cáncer de mama	Reactiva el deseo sexual y la autoestima
Elimina los síntomas de la menopausia	Alivia el síndrome premenstrual

Fuente: elaboración propia.

En la creciente ola de mercadeo actual, los implantes de testosterona se fomentan para uso en mujeres bajo los siguientes cinco puntos (11-14):

- 1) **Aumenta el vigor y la energía corporal:** los niveles bajos de testosterona los asocian con agotamiento físico o cansancio, de tal manera que promocionan la testosterona como un mantenedor y coadyuvante de la fuerza y el tono muscular.
- 2) **Controla la sintomatología vasomotora (sudoración y bochornos):** la testosterona la promueven como una terapia hormonal androgénica para frenar los efectos de la menopausia.
- 3) **Equilibra la arquitectura del sueño:** asocian los trastornos del sueño (insomnio) con la baja testosterona.
- 4) **Mejora del deseo sexual/libido:** la testosterona se relaciona con el deseo sexual, la excitación/lubricación vaginal y la capacidad orgásmica, por lo que se esperaba que con la terapia se contribuye a una plena vida sexual.
- 5) **Regula y modula el estado de ánimo (depresión y ansiedad):** la testosterona la promueven para equilibrar el estado emocional.

Algunas personas, no menos temerarias, promocionan los implantes de testosterona para reducir el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas y osteoporosis; así como para mejorar la función cognitiva y mental, e incremento de la sensación constante de bienestar, satisfacción sexual, moldeamiento del cuerpo, etc.

En otro orden de ideas, los vendedores de implantes de testosterona, aseguran que estos no poseen las contraindicaciones de la terapia hormonal convencional, afirmando que son una terapia eficaz, segura y fácil de administrar (11); de tal manera que, en algunos lugares, los ofrecen e impulsan como un “chip sexual” o “método anti-aging (antiedad)/(antienvjecimiento)”, y a pesar de sonar con coherencia, no necesariamente significa que esto sea cierto; de hecho, no han sido aprobados por las asociaciones o sociedades

científicas, tal como ha sido publicado en los diferentes consensos (15-16).

El uso no indicado en la etiqueta o extraoficial (*off-label*), así como el mal uso de las hormonas y de los suplementos en personas sin un diagnóstico endocrino establecido, conlleva riesgos conocidos y desconocidos, algunos potencialmente perjudiciales (6). Es por eso que el objetivo de estudio consistió en evaluar los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Materiales y métodos

La pregunta final de investigación de este estudio se describe en la tabla 2. La única indicación basada en evidencia, para el uso de testosterona en mujeres, es para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo (*HSDD*, del inglés *Hypoactive sexual desire disorder/dysfunction*), en mujeres en etapa de la posmenopausia, después de la evaluación biopsicosocial (15-16), ¿influiría positiva o negativamente el uso de implantes de testosterona en las mujeres? Esta pregunta se ha depurado a través de la consulta hecha a expertos, donde se determinó la necesidad de restringir la búsqueda al uso de implantes de testosterona en mujeres, y de no considerar el uso de testosterona únicamente en la posmenopausia.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- a) **Tipo de estudios:** reportes de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados sin restricción por fecha de publicación, libros de texto, publicados en español, inglés, francés o portugués que tuvieran disponible el texto completo. Publicados entre el 1 de enero del año 1950 y el 31 de enero del año 2023.
- b) **Tipo de población:** estudios que incluyeran a mujeres mayores de edad.
- c) **Tipo de intervención:** uso de implantes de testosterona y los comparadores de reactivación del deseo sexual, eliminación de los síntomas de la menopausia, incremento de la sensación de bienestar,

mejoría del desempeño sexual e incidencia del cáncer de mama.

En los beneficios se consideraron, como desenlace primario, la reactivación del deseo sexual, y como resultado secundario, la mejoría del bienestar general.

En los riesgos se consideraron como desenlaces primarios la proporción de acné, spotting, clitoromegalia e hirsutismo, y como secundarios, dolor, enrojecimiento, hematomas, celulitis/infección, endurecimiento en el lugar de la inserción, extrusiones totales y la proporción de complicaciones de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, enfermedad cerebrovascular) y la proporción de cáncer (endometrial y mama).

En caso de que los estudios no estuvieran disponibles en texto completo (*abstracts o posters*), estos no fueron incluidos en la revisión, ya que no se contaba con la totalidad de la información necesaria sobre las características y los desenlaces de dichas referencias para poder ser incluidos en el análisis, así como artículos publicados en idiomas diferentes al inglés, español, francés o portugués, estudios con participación de menos de 20 mujeres y estudios en los que se prefirió la terapia con andrógenos diferentes a la testosterona.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda sistemática de la literatura científica mediante las siguientes bases de datos: Embase (Elsevier), Medline vía PubMed, Ebsco Cinahl, Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud –BVS–, interfaz iAHx), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) (plataforma Ovid), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), PsycInfo, Scopus y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Contacto del autor

Cuando los datos no estaban disponibles en los artículos seleccionados o se necesitaba una aclaración adicional, se contactó a los autores por

correo electrónico; si no había respuesta, se envió un correo electrónico repetido en una semana, por tres ocasiones, en caso de no obtener respuesta se excluyó el artículo.

Los términos clave que se usaron para la búsqueda fueron establecidos a partir de la pregunta de investigación y estrategia Picot (17) (tabla 2). El primer paso consintió en incluir los términos para establecer la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS) fueron: "*Androgens*", "*Testosterone*" [Mesh] y "*Drug Implants*". Los términos para las tecnologías de salud de interés que se asociaron por medio del operador booleano "OR" fueron: "*Efficacy*", "*Health Risk*", "*Safety*", "*Women*", "*Complications*" y "*Adverse effects*". Al final, el conjunto de términos de búsqueda que definieron la población se unió con los términos de las tecnologías de salud de interés a través el operador booleano "AND". De igual manera, se hizo una búsqueda manual en "bola de nieve" sobre la base de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores, en búsqueda de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección.

Depuración de referencias y selección de publicaciones

Antes del inicio del proceso del estudio, se socializaron los criterios de selección de las publicaciones y se aclararon las dudas respecto al proceso de selección. El tamizaje de las referencias fue hecho por tres investigadores de forma independiente, sin que se conocieran los resultados de los otros revisores. Al final se compararon las publicaciones seleccionadas por cada uno de los revisores, las dudas en relación con la selección de los artículos se resolvieron a través de consenso, evaluando de nuevo título y resumen y, en caso de necesitar más información, se obtuvo el texto completo para finalmente tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de desacuerdo, se recurrió a un cuarto investigador.

Tabla 2. Pregunta de evaluación en la estructura de investigación y estrategia Picot

P	Mujeres mayores de edad usuarias de implantes de testosterona
I	Implantes de testosterona
C	<i>Androgens, testosterone, drug implants, efficacy, health risk, safety, women, complications, adverse effects</i>
O	<p>Beneficios</p> <p><i>Primario</i></p> <p>Reactivación del deseo sexual</p> <p>Secundario</p> <p>Bienestar general</p> <p>Riesgos</p> <p>Primarios</p> <p>Proporción de:</p> <p>Acné</p> <p><i>Spotting</i></p> <p>Hirsutismo</p> <p>Clitoromegalia</p> <p><i>Secundarios</i></p> <p>Dolor</p> <p>Enrojecimiento</p> <p>Hematomas</p> <p>Celulitis/infección</p> <p>Endurecimiento en el lugar de la inserción</p> <p>Extrusiones totales</p> <p>Proporción de complicaciones de enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y enfermedad cerebrovascular</p> <p>Proporción de cáncer: endometrial y mama</p>
T	De acuerdo con lo reportado en los estudios

Fuente: elaboración propia.

Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se evaluaron para cada artículo de forma pareada por dos investigadores. Los artículos escogidos se revisaron por medio de la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección de riesgo de sesgo (18).

En la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia encontrada para cada uno de los desenlaces se utilizó la herramienta desarrollada por *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* (19).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, esta es considerada como una investigación sin riesgo. Esto de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 (20).

Resultados

La búsqueda en las diferentes bases de datos reportó un total de 16.033 referencias, después de descartar los duplicados se extrajeron un total de 6701 referencias. De las cuales, se seleccionaron 1942 que cumplían criterios de inclusión según título y abstract para su evaluación en texto completo. Al final, se incluyeron solo 75 publicaciones. En la figura 3 se describe y detalla el flujograma Prisma (21) de selección de las referencias.

Beneficios

Reactivación del deseo sexual

La testosterona ejerce un importante papel en la función sexual femenina, de hecho, se considera un notable impulsor del deseo sexual y el bienestar físico, además de modular la respuesta a los estímulos sexuales (22).

En la actualidad, ninguna concentración de testosterona sérica se ha correlacionado con la presencia o ausencia de trastorno del deseo sexual

hipoactivo (HSDD), así como tampoco con su severidad (6, 23); aunque se ha descrito una vaga correlación entre la concentración de testosterona durante el tratamiento y sus beneficios a la hora de mejorar la disfunción sexual (24).

A pesar de que la complejidad de los mecanismos de acción, centrales y periféricos, de la testosterona sobre el deseo sexual no se comprenden completamente, la realidad es que la investigación y la evidencia clínica respaldan un efecto positivo de la terapia con testosterona sobre el deseo sexual cuando se mantienen los niveles fisiológicos premenopáusicos (24–27); sin embargo, cuando la suplementación con testosterona excede el rango premenopáusico normal, que es el umbral de tratamiento óptimo recomendado, el deseo sexual puede disminuir, lo cual sugiere un efecto bimodal (6, 28).

Aun cuando los implantes se han venido promocionando como la mejor vía de administración de la testosterona (11), al momento de la realización de la presente revisión, no se encontró ni un solo ensayo clínico controlado aleatorizado donde quedara demostrada tanto su eficacia como su seguridad, ni en la reactivación del deseo sexual, como tampoco en la mejoría del desempeño sexual en mujeres. En este contexto no fue posible evaluar la coherencia de lo que promocionan los fieles promotores y defensores de los implantes de testosterona con sus propias publicaciones (9, 11–14, 29) o las de los demás cercanos que los siguen.

La única realidad actual, con relación a los beneficios de los implantes de testosterona en mujeres, respecto a la reactivación del deseo sexual y en la mejoría del desempeño sexual, es que estos carecen de evidencia clínica demostrada mediante ensayos clínicos bien diseñados. En cuanto a la eficacia y seguridad, adicionalmente, pueden tener variabilidad en la concentración sérica de testosterona, lo que genera preocupaciones sobre la verdadera calidad del elaborado producto; con base en lo anterior, los implantes de testosterona no deben recomendarse para el tratamiento de las disfunciones sexuales en la mujer (6, 16, 30).

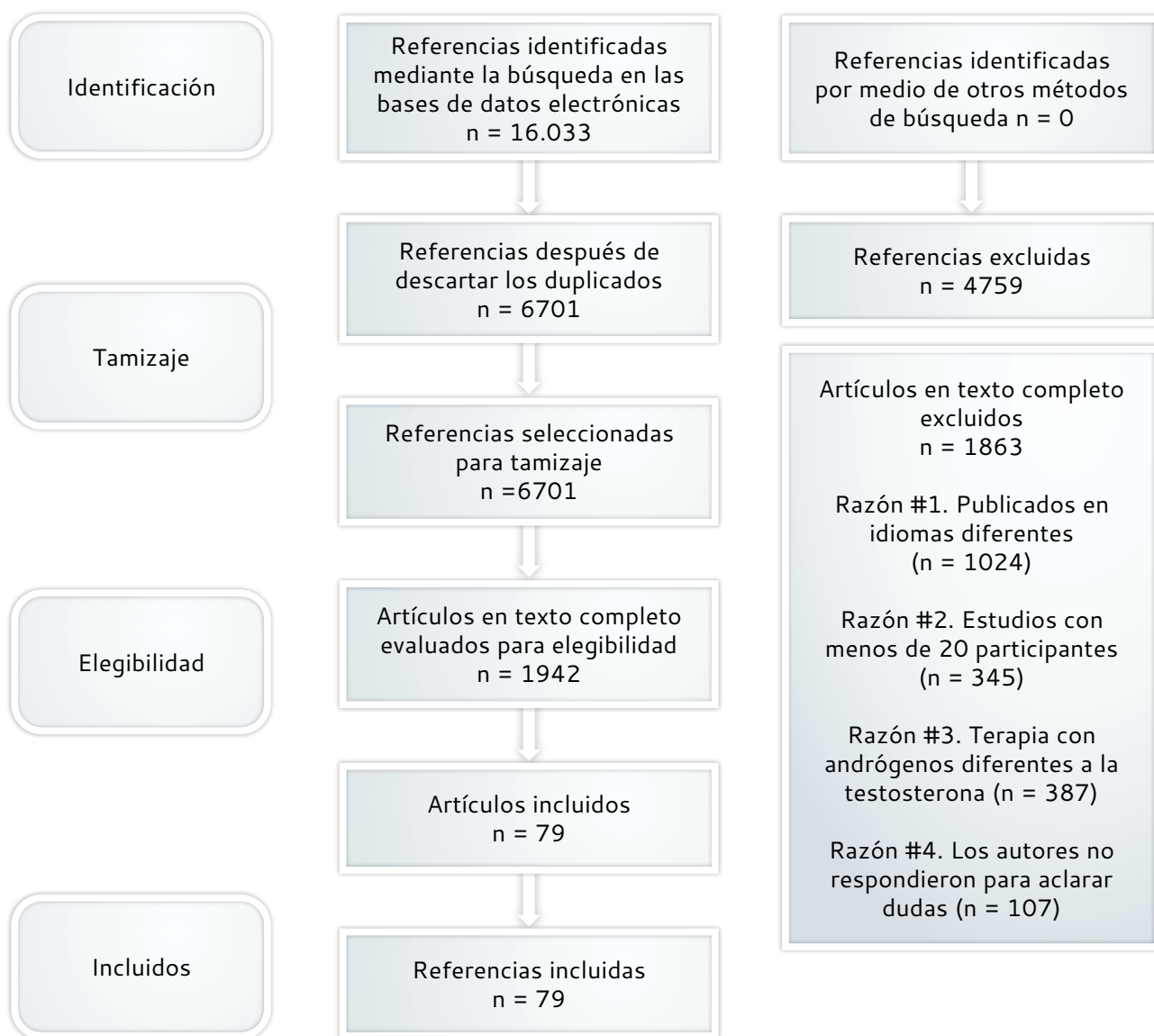


Figura 3. Diagrama de flujo Prisma de selección de las referencias

Fuente: elaboración propia.

Riesgos

Acné

En la evaluación de este desenlace se identificaron varias publicaciones. A partir de la concepción de que los andrógenos representan la más importante de todas las hormonas encargadas de la regulación y producción de sebo (31–32), por eso no sorprende que la terapia hormonal con implantes de testosterona se encuentre implicada en la patogenia del acné.

En el metaanálisis de Islam *et al.* (25), donde se incluyeron 36 ensayos clínicos y que reclutaron a 8480 mujeres, con una duración de 12 semanas a 2 años, la administración de testosterona aumentó el riesgo de desarrollar acné (riesgo relativo, RR): 1,46; intervalo de confianza del 95 % (IC 95%): 1,11–1,92), lo cual es similar a lo reportado por Elraiyah *et al.* (33), RR: 1,62; IC 95%: 1,28 – 2,0. En una revisión Cochrane, de 35 ensayos clínicos con 4768 mujeres en terapia con testosterona, describieron una mayor

incidencia de acné; variando con la dosis y la vía de administración (26). Dejando en evidencia que el uso de testosterona desempeña un preponderante papel a la hora de desarrollar acné.

Spotting

La incidencia de spotting varía según la formulación de los implantes de testosterona. El mecanismo exacto no es claro, sin embargo, se puede sugerir que podrían inducir cambios en la microvasculatura del endometrio, lo cual sería la causa del sangrado endometrial. Lo otro es que es posible tener algún impacto en la delicada relación existente entre los factores angiogénicos/anti-angiogénicos en las glándulas endometriales y el estroma. Se esperaría que los perfiles de sangrado sean más favorables en presencia de la liberación más baja de testosterona; por otro lado, la testosterona se ha involucrado en la disminución de los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH), la progesterona y el estrógeno (34), además de promover alteraciones histológicas en los órganos genitales femeninos de manera independiente de la dosis (35–36). El spotting depende de los niveles séricos de las hormonas sexuales, siendo usual su presencia entre las mujeres usuarias de implantes de testosterona.

Hirsutismo

El hirsutismo verdadero se define médicamente como un exceso de vello terminal que aparece con un patrón masculino en las mujeres (37), lo cual les puede causar una tremenda angustia emocional (38).

El hirsutismo es el resultado de una interacción entre los niveles de andrógenos y la sensibilidad del folículo piloso a los mismos (39). El nivel y la duración de la exposición a los andrógenos, la actividad local de la 5-alfa-reductasa y la sensibilidad intrínseca del folículo piloso a la acción de los andrógenos, determinan si el vello se convierte en vello terminal (40).

Los excesivos niveles de andrógenos conducen a un desmesurado incremento del crecimiento del vello terminal en la mayoría de los sitios sensibles a los andrógenos (labio superior, barbilla, tórax, espalda y área abdominal superior) (41). Si bien

el hirsutismo resulta como consecuencia de la excesiva producción de andrógenos, a menudo proveniente de fuentes ováricas o suprarrenales, también puede ser secundario o inducido por medicamentos, tal como la testosterona (42–44).

En una revisión Cochrane, la cual incluyó 35 ensayos clínicos con un total de 4768 mujeres en terapia con testosterona, encontraron que los efectos adversos describieron una mayor incidencia de hirsutismo y acné; los cuales varían con la dosis y la vía de administración de la testosterona, sin ocurrir con la modalidad transdérmica (26). Por su parte, en el año 2013, Glaser *et al.* (12) reportaron un 85,7% de aumento del vello facial con el uso de implantes de testosterona, lo cual demuestra que el crecimiento extra de vello se debe al exceso de testosterona.

Clitoromegalia

La clitoromegalia es el agrandamiento del tejido eréctil del clítoris. Si bien para algunas mujeres esto podría no parecer algo malo, a menudo las pacientes se sienten incómodas con la forma en que la afección hace que se vea su anatomía. Las causas de la clitoromegalia se suelen dividir en condiciones hormonales y no hormonales, pseudoclitoromegalia y clitoromegalia idiopática (45).

En el pasado, era baja la incidencia de la clitoromegalia, y estaba asociada comúnmente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP); en el presente, el incremento de la popularidad y uso de los implantes de testosterona en mujeres ha aumentado el número de féminas afectadas por esta condición clínica (46). En este contexto, el tejido eréctil del clítoris suele agrandarse con los implantes de testosterona, dando lugar a un clítoris protuberante o más grande.

Efectos adversos sistémicos del uso de testosterona

En la revisión de la literatura científica, se ha documentado que existen múltiples efectos adversos con el uso de testosterona (tabla 3), los cuales se verán potenciados con el uso de implantes, en frecuencia y severidad, debido a las dosis supra fisiológicas liberadas.

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de implantes de testosterona

Cardiovasculares	Infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular
Endocrino	Ginecomastia, aumento de peso, mastalgia, infertilidad
Urogenital	Clitoromegalia, excesiva frecuencia y duración de las erecciones del clítoris
Alteraciones hidroelectrolíticas	Retención de calcio, cloruro, fosfatos inorgánicos, potasio, sodio y agua
Gastrointestinales	Alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestásica, náuseas, neoplasias hepatocelulares y peliosis hepática
Hematológicos	Eritrocitosis/policitemia, hemorragia, supresión de los factores de coagulación II, V, VII y X
En el sitio de la inserción	Dolor, enrojecimiento, celulitis/infección, sangrado, hematomas, fibrosis, extrusión de los implantes, cicatrización, endurecimiento en el lugar de la inserción, nódulos subcutáneos
Metabólicos	Aumento del colesterol sérico, C-LDL y efecto negativo en el C-HDL
Sistema nervioso	Ansiedad, depresión, parestesia generalizada, cefalea, aumento o disminución de la libido
Piel y faneras	Acné, hirsutismo, alopecia (patrón masculino), dermatitis
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda
Alérgicas	Reacciones anafilactoides
Cáncer	Endometrial, ovario, mama y próstata

Fuente: adaptado de 44, 47-48.

Si bien la testosterona puede mejorar la salud sexual de las mujeres en la posmenopausia (15-16), también es claro que existen contraindicaciones para indicarla; las cuales son más extensivas

para el uso de los implantes de testosterona, debido a los niveles suprafisiológicos (cuatro veces mayores que los valores de testosterona endógena) (tabla 4).

Tabla 4. Contraindicaciones de los implantes de testosterona en mujeres

Acné grave	Insuficiencia renal
Cáncer (mama, endometrio, ovario)	Lactancia
Deseo de fertilidad	Migraña
Diabetes	Obesidad
Dislipidemias	Sangrado vaginal inexplicable
Embarazo	Síndrome de ovario poliquístico
Enfermedad cardiovascular	Tabaquismo
Enfermedad hepática	Trastornos de la coagulación
Hiperplasia endometrial	Trastornos del sueño
HTA inestable	Trombosis venosa profunda

Fuente: adaptado de 6, 49.

Discusión

Los mercaderes de implantes de testosterona los describen como pequeños dispositivos de liberación sostenida que se implantan por vía subcutánea en el tejido adiposo (usualmente en la cadera), cuyos beneficios los podrán notar las mujeres, a las dos semanas de su inserción; con una duración de acción de cuatro a seis meses. Afirman que su inserción es sin dolor, sin embargo, utilizan anestesia local. El procedimiento dura alrededor de 10 minutos. Una vez se insertan los implantes, una pequeña dosis constante de testosterona se libera cuando el cuerpo lo necesita. Aseguran que de esta manera se mantiene la regulación hormonal, de forma similar, a la producida fisiológicamente; no obstante, de esto no hay nada publicado a la luz de la evaluación de su farmacocinética y farmacodinamia; conociéndose mucho menos de su farmacovigilancia y farmacoseguridad, además de que adolecen de ensayos clínicos controlados aleatorizados (bien diseñados), donde se respalden tanto su eficacia como su seguridad.

Es necesario entender y aceptar que la fisiología de la testosterona como una hormona femenina,

tanto en años reproductivos y más allá, se enseña y se comprende poco (6). En parte, esta razón ha llevado a las crecientes prácticas de prescripción no reguladas y potencialmente peligrosas por parte de médicos y otros profesionales de la salud (50).

La testosterona es una hormona con bondades y riesgos, de tal manera que cualquier persona no debe utilizarla de forma folclórica o recreativa, mucho menos cuando se trata del uso de los implantes de testosterona en mujeres, ya que de estos dispositivos no se sabe nada creíble; desconociéndose todo, desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia. Adicionalmente, no hay nada serio que se haya descrito sobre su farmacoseguridad.

Además, no es seguro utilizar productos hormonales de liberación errática y permanente, por consiguiente, los riesgos del uso, abuso y mal uso de implantes de testosterona van más allá de lo promocionado en los consultorios y salas de spa; de tal manera que se debe tener cuidado de estar masificando, de forma sistemática, el uso de una medicación que se encuentra lejos de demostrar su inocuidad.

Hoy es una verdad absoluta que los implantes de testosterona se han vuelto tendencia a nivel mundial, la cual crece cada día más (de acuerdo con lo visto en la consulta diaria, así como con los colegas médicos de diferentes especialidades, los que se esmeran en capacitarse en la inserción de estos dispositivos, ya sea motivados por interés médico o económico o por la demanda de las propias pacientes).

La realidad es una sola: la testosterona no es para cualquiera, los implantes no son seguros (se niegan u ocultan sus potenciales efectos secundarios), nadie precisa con exactitud cuánto se libera a diario de testosterona, cuándo se logra el pico máximo, ni cuánto tiempo se sostiene, así como tampoco se sabe cuánto tiempo dura el efecto. A decir verdad, a pesar de todo lo bonito y atractivo que suenan las maravillosas bondades de los implantes de testosterona para mujeres, la realidad es que de eso tan bueno no dan tanto; careciendo del respaldo científico serio y concienzudo. Reflexión similar a la reportada por varios autores y consensos (15-16, 25-26).

A la fecha son escasas las publicaciones del uso de implantes de testosterona en población femenina, y muestran una duración limitada, así como importantes deficiencias de diseño y sesgos metodológicos. La mayoría de los estudios se han realizado con implantes de estradiol y testosterona asociados, siendo limitados los reportes con implantes de solo testosterona. De hecho, el uso de testosterona en la mujer no está aprobado por la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) por falta de estudios que demuestren su seguridad y eficacia a largo plazo (6, 16, 51).

Si bien no existen establecidos valores normales de testosterona específicos para la edad de las mujeres, y al no existir un umbral de testosterona inferior (universalmente aceptado) para adultos sanos y, en consecuencia, que la mayoría de los laboratorios no detectan estados de exceso leve de andrógenos en mujeres, es evidente que no puede haber un enfoque único para todas, así como tampoco una dosis única (52). El propósito consiste en individualizar la dosificación, con el objetivo de resolver los síntomas clínicos, manteniendo los niveles séricos lo suficientemente bajos para minimizar los

efectos adversos androgénicos, puesto que más no es mejor. De hecho, tal como se ha reportado, más testosterona puede ser peor desde la perspectiva de los efectos secundarios (53-55).

Se conocen guías y consensos actualizados para el uso seguro de la testosterona (15-16, 56), por eso, como profesionales responsables de la salud de la mujer, se deben seguir estas buenas pautas y prácticas clínicas, así como abogar por más y mejor investigación, que redunde en productos regulados mucho más eficaces y seguros para su confiable prescripción. En tanto no se dispongan de estudios que garanticen la adecuada prescripción de los implantes de testosterona en mujeres, es necesario ser prudentes y cautelosos a la hora de ofrecer o promocionar este tipo de terapéutica, previa evaluación de la indicación como de sus potenciales contraindicaciones, sin olvidarse del estricto seguimiento.

En la actualidad, los consensos son enfáticos en no recomendar el uso de los implantes de testosterona (15-16, 56), la razón principal hace referencia a que pueden generar niveles suprafisiológicos (cuatro veces más a los valores de testosterona endógena), lo cual puede desencadenar notables efectos adversos (tabla 3), así como la incapacidad de revertir de inmediato la terapia. Se resalta el metaanálisis de Elraiyah *et al.* (33), donde describen que el riesgo de acné es del 7,0% en mujeres con terapia de testosterona frente al 4,7% del placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, no existen ensayos clínicos aleatorizados y doble ciegos de implantes testosterona sola contra placebo.

En algunas publicaciones, acerca de los beneficios de los implantes de testosterona, reportan que mejoran la función sexual (frecuencia satisfactoria de eventos sexuales, deseo sexual, placer, excitación, orgasmo, capacidad de respuesta, reducción de la angustia, imagen y preocupaciones sexuales) (9, 11), pero les faltan datos para asegurar dichos beneficios. Tampoco existen documentos suficientes que avalen su uso en la mejora del rendimiento cognitivo y el bienestar general, ni en el equilibrio de los niveles de lípidos o en la protección de la función cardiovascular, ni para la prevención de enfermedad ósea. No en vano, los metaanálisis

revisados llegan a la conclusión de que muchos de los estudios son de casos y controles, y se han realizado en cohortes pequeñas, excluyendo grupos de alto riesgo y reclutando pacientes de clínicas privadas según conveniencia (sesgo de selección) (9, 11-14). Por otro lado, se trata de estudios observacionales retrospectivos, que presentan serias inconsistencias, datos incompletos, sesgos de selección y de publicación, asimismo pobre metodología e impresión de los resultados. Entre otras limitaciones, se trata de estudios de no más allá de 24 meses, lo cual no da fe de la evidencia de seguridad y eficacia a largo plazo.

En fechas recientes se han venido promocionando ciertas publicaciones por los mismos autores y pioneros de los implantes de testosterona (9, 11-14); sin embargo, es importante saber que presentan varias inexactitudes en todos los documentos. Al hacer un análisis concienzudo, se observa que se trata de artículos narrativos, donde se sobredimensiona la experiencia personal o de carácter testimonial, sin la descripción de las actas de aprobación de los comités de ética médica, escritos con exageradas autorreferencias y en más de una ocasión se trata de "selección de cerezas" para resaltar y promover a punta de narrativa los dudosos beneficios de los implantes de testosterona, especialmente cuando se administran en mujeres y hombres mayores, donde pretenden convertirlos en la más resplandeciente panacea. De esta manera, a la fecha actual, no es aconsejable tratar el envejecimiento normal, promocionando una medicina antienvjecimiento, donde a lo lejos se ve que se trata de una terapia con testosterona.

El órgano sexual más importante es el cerebro (57) y el más grande es la piel (49), y si bien el deseo sexual ocurre principalmente en el cerebro, también es indiscutible que su funcionamiento tiene un componente bio-psico-social (58), donde las hormonas tienen su papel protagónico, en especial la testosterona, pero no se pueden dejar de lado los factores psicológicos; por lo tanto, para hacer una prescripción de implantes de testosterona a una mujer, es obligatoria la consulta de sexología, a fin de descartar otros factores más allá de las hormonas o de lo biológico (6, 49); puesto que si una mujer presenta un problema

psicológico o de pareja, por más testosterona que se le ponga, no le va a funcionar su vida sexual.

En el caso de la etapa de climaterio, se podría indicar la terapia hormonal convencional (estrógenos-progestágenos) y testosterona si fuera necesario para mujeres en posmenopausia que presentan bajo deseo sexual, asociado con angustia (59-60); pero esto requiere de una evaluación individualizada, mediante una atención integral multidisciplinaria que permita la global evaluación e inicio de terapias apropiadas y seguras, por medio de una reducción longitudinal del riesgo, a través de un enfoque holístico centrado en la persona; de igual manera, también es obligatoria la frecuente supervisión, con el propósito de prevenir los potenciales efectos adversos (60-61).

En lo publicado por Donovan *et al.* (11), en el año 2018, se reunió un grupo de consenso internacional sobre el uso de testosterona en mujeres y acordó, por unanimidad, que esta era la hormona más importante para las mujeres, independientemente de la década de vida. Dichos datos los presentaron en la 2.^a reunión de la *Androgen Society* (abril de 2019, Nueva Orleans, Los Angeles, Estados Unidos) y se publicaron en *Testosterone Insufficiency and Treatment in Women: International Expert Consensus* (62); sin embargo, estas opiniones no están fundamentadas ni validadas con ningún dato publicado científicamente, ni cuentan con el respaldo de ningún ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente diseñado, ni mucho menos están respaldadas por asociaciones científicas reconocidas. Lo cual, si no lo invalida, le resta verdad e importancia a lo concluido.

A pesar de que en los medios masivos y en las redes sociales se proponen los implantes de testosterona como una adecuada alternativa para potenciar la libido y neutralizar los cambios propios del envejecimiento; a pesar de ello, el uso de estos no debe tomarse a la ligera, por consiguiente, exige un estricto y concienzudo análisis del riesgo-beneficio, tanto de parte del médico como del propio paciente. No en vano la elección de la formulación de testosterona implica la consideración de la farmacocinética, la preferencia de la persona, el costo y los posibles efectos

adversos específicos de la formulación (63). Si bien muchos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de las diversas terapias con testosterona, hay poca información sobre la seguridad, particularmente en las diferentes formulaciones (64). Finalmente, múltiples declaraciones de consenso, de una amplia variedad de sociedades científicas reconocidas, han afirmado consistente y vehementemente, el no uso de implantes de testosterona en mujeres (15-16, 56).

Se ha determinado y concluido que la testosterona en la posmenopausia, a dosis que se aproximen a los niveles fisiológicos en mujeres premenopáusicas, tiene efectos beneficiosos sobre la función sexual, incluidos aumentos en la frecuencia de eventos sexuales satisfactorios, placer, excitación, orgasmo y capacidad de respuesta, con una disminución concomitante de la angustia (25, 65), la cual es fácil de manejar con la presentación transdérmica; sin embargo, al ser la respuesta sexual de carácter multifactorial y dependiente de aspectos psicológicos, sociales, problemas de pareja y factores médicos, es difícil determinar los efectos específicos de la testosterona en el trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino (66-67).

Es evidente e indiscutible que la terapia con testosterona tiene algún uso en ciertas poblaciones de mujeres; sin embargo, se necesita una amplia investigación clínica sobre todos los aspectos del tema para formular pautas apropiadas acerca de las verdaderas indicaciones, dosis, eficacia y seguridad (6, 68). Por lo tanto, se sugiere que la comunidad médica profundice sus conocimientos, no solo en la terapia con andrógenos, sino también en aquellas condiciones donde realmente se requieren (6).

Los estudios que han investigado la correlación del bajo deseo sexual, los trastornos de la excitación sexual y las alteraciones del orgasmo femenino, con mediciones de testosterona total, testosterona libre, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona no han arrojado resultados concluyentes; en estos estudios, la mayoría de las mujeres con niveles bajos de sulfato de dehidroepiandrosterona no tenían una función sexual baja, de tal manera que ningún nivel de andrógenos (por sí solo) predice una

función sexual femenina disminuida; de hecho, en estas investigaciones fue imposible determinar un punto de corte para los niveles de andrógenos que definiera y ayudara en el diagnóstico de insuficiencia androgénica femenina (23, 66, 69).

Los profesionales de la salud involucrados en el manejo de los trastornos de salud de la mujer han observado los beneficios de la terapia con andrógenos durante los últimos 80 años (70-73), acompañados de un sorprendente crecimiento en gran parte del siglo XX. A pesar de este uso clínico de la testosterona en mujeres durante más de ocho décadas, la terapia contemporánea con testosterona en mujeres sigue siendo malinterpretada, debatida y, a menudo, tergiversada en la comunidad médica, debido a intereses no claramente definidos (6, 66, 74), lo cual convierte esta terapia en una simple moda o en un gran emergente negocio.

En síntesis, se deja claro que no existe ninguna publicación respaldada con un nivel de evidencia I o grado de recomendación A, donde se sustenten los beneficios promocionados por los mercaderes de los implantes de testosterona, así como tampoco de sus probados beneficios en los cambios secundarios a la menopausia (74).

Se notan múltiples fallas en las publicaciones que avalan y promocionan los implantes de testosterona en mujeres; en parte, las investigaciones se han visto limitadas por la falta de métodos de laboratorio estandarizados para medir la testosterona, la no aleatorización, la heterogeneidad en las participantes, la falta de homogeneidad en los cuestionarios utilizados en los estudios, los conflictos de interés, los resultados confusos en los estudios y el imperante sesgo de selección.

En su reciente revisión, Uloko *et al.* (75) concluyen que la testosterona es una hormona vital en las mujeres para mantener la función y la salud sexual, siendo una opción para las mujeres posmenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo (*HSDD*); sin embargo, también enfatiza en los datos limitados sobre la eficacia en mujeres premenopáusicas, siendo necesaria más investigación sobre las fortalezas y debilidades del efecto a largo plazo de la terapia con testosterona en mujeres de todas las edades.

Pese a los desafíos expresados por las potenciales bondades del uso de testosterona en las mujeres, coincidimos con investigaciones como las de Schover (76), quien concluye que los suplementos de testosterona no deben prescribirse a mujeres con bajo deseo sexual, a menos que estudios a largo plazo puedan demostrar su eficacia y seguridad. Los tratamientos para el bajo deseo sexual en las mujeres deben abordar sus correlatos comunes: angustia en las relaciones, angustia emocional y dispareunia; en esta misma línea encajan otros autores (28, 59, 77–79).

Es urgente entender y aceptar que, a fuerza de testimonios, reportes de casos, publicaciones observacionales retrospectivas (con amplias limitaciones metodológicas), se pretenda convertir a los médicos en “traficantes de falsas panaceas”; la pirotección del abultado número de participantes no resuelve ni corrige los evidentes sesgos y titilantes fallas de los estudios, ni mucho menos los claros conflictos de interés. Es relevante recordarle a la comunidad médica que, en la actualidad, contamos con suficientes herramientas para aconsejar a las pacientes y advertirles que el uso sistemático e indiscriminado de los implantes de testosterona, puede derivar en peligrosas e irreversibles consecuencias en el corto y largo plazo. En tal sentido, el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia), el día 30 de mayo de 2023 ha emitido la alerta sanitaria: 150–2023, referente a la comercialización fraudulenta (sin registro sanitario) del producto Rejuvchip® – pellets de testosterona. Adicionalmente, recomienda notificar al Invima sobre la adquisición del producto mencionado con los datos suministrados por los pacientes y la forma de adquisición del producto fraudulento (80).

En las fortalezas de esta revisión, se deriva el hecho de que se hizo de forma sistemática e incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos, también se incorporaron otras revisiones sistemáticas o metaanálisis, y se realizó en colaboración con expertos en el tema de la investigación. Adicionalmente, se utilizaron herramientas que detectan los sesgos, a fin de garantizar una selección de artículos y extracción de datos de alta calidad. La evaluación del riesgo de sesgo de las publicaciones seleccionadas se hizo

por triplicado para asegurar y garantizar tanto la calidad de cada estudio incluido, así como también del cuerpo de la evidencia. En las limitaciones se describen la naturaleza del diseño del estudio, pues se trata de una revisión sistémica, por otro lado, es una revisión limitada de la literatura, puesto que se incluyeron artículos donde se usaron implantes de testosterona en mujeres, de lo cual existen pocas publicaciones. De todo esto se desprende que se hace necesario el concurso de ensayos clínicos controlados aleatorizados y prospectivos donde se examinen y evalúen los efectos adversos de la terapia con los implantes de testosterona en mujeres.

Conclusiones

El uso de los implantes de testosterona en mujeres reporta mejoría en la función sexual femenina y se promociona que potencian el deseo sexual y modulan la respuesta a los estímulos sexuales, con una reducción de la angustia personal; sin embargo, los beneficios son superados por los riesgos y carecen de estudios bien diseñados que los respalden; además, la incidencia de efectos adversos irreversibles puede ser mucho más alta de lo que se ha informado.

La calidad de la evidencia es baja para recomendar el uso de los implantes de testosterona en mujeres, tanto a corto como a largo plazo, siendo mucho menos clara para el uso a largo plazo. Se hacen necesarios ensayos clínicos aleatorizados prospectivos doble ciego, con una duración del tratamiento más prolongado, para confirmar tanto la eficacia como el perfil de seguridad a largo plazo de los implantes de testosterona en mujeres; siendo también necesaria una estrecha vigilancia de los eventuales y potenciales efectos adversos cardiovasculares y metabólicos, entre otros.

En la declaración de posición de consenso global del año 2019, sobre la testosterona (16), se concluyó que la única indicación (basada en evidencia), para el uso de testosterona en mujeres, es para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en pacientes en la posmenopausia (en la presentación transdérmica). Por lo tanto, no se recomienda el uso de implantes de testosterona para ningún fin en la mujer, por

producir concentraciones suprafisiológicas y por carecer de evidencia con respecto a eficacia, seguridad y efectos adversos a largo plazo.

Los médicos deben tener cuidado al considerar el uso de los implantes de testosterona en mujeres con múltiples comorbilidades cardiovasculares o metabólicas. En la toma de decisiones compartida se debe firmar el consentimiento informado de las indicaciones de uso fuera de la ficha técnica (*"off-label"*). Al igual que con cualquier intervención en medicina, se deben discutir los beneficios y los riesgos potenciales de la terapia con testosterona antes de iniciar su uso, así como debatir las disposiciones para el control y la vigilancia de sus efectos.

Agradecimientos

Al personal de administrativo y de estadísticas de Hathor, Clínica Sexológica, a la señora Omaira De Ángel Bolaños y demás personas del corregimiento de Las Tinajas (Nueva Granada, Magdalena, Colombia), quienes fueron de fundamental ayuda para la elaboración de esta revisión sistemática. Se agradece también la participación de Lilian Orozco Santiago, Rodolfo Gómez Espitia, Franklin Espitia Ureche y Francisco José Espitia en la depuración y selección de las referencias incluidas en este estudio.

Contribución de los autores

El autor contribuyó en la concepción y el diseño del estudio; la recolección y el análisis de los estudios estuvo a cargo del grupo de asesores externos de Hathor, Clínica Sexológica; la planeación, escritura y revisión del manuscrito estuvo dirigida por el autor.

Implicaciones éticas

No hay implicaciones éticas por declarar; al ser una revisión sistemática de la literatura, esta es considerada una investigación sin riesgos.

Declaración de fuentes de financiación

El autor no recibió recursos para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- [1] Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 jun.;56(6):361-76. <https://doi.org/10.1097/00006254-200106000-00022>
- [2] Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis--some new perspectives. *Endocrinology.* 2001 nov.;142(11):4589-94. <https://doi.org/10.1210/en.142.11.4589>
- [3] Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy M, et al. Intracrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol.* 2000 ag.;25(1):1-16. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0250001>
- [4] Subramanian A, Salhab M, Mokbel K. Oestrogen producing enzymes and mammary carcinogenesis: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 sept.;111(2):191-202. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9788-0>
- [5] Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 jul.;90(7):3847-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>
- [6] Espitia De La Hoz FJ. Eficacia y seguridad de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres: ¿qué dice la evidencia? *Rev Int Androl.* 2023;21(1):100328. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2021.09.002>
- [7] Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013 ag. 12;173(15):1465-6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6895>. Fe

- de errata en: *JAMA Intern Med.* 2013 ag. 12;173(15):1477.
- [8] Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R, et al. Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. *Endocr Pract.* 2020 mzo.;26(3):340–53. <https://doi.org/10.4158/PS-2019-0540>
- [9] Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas.* 2011 abr.;68(4):355–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.12.001>
- [10] Greenblatt RB, Suran RR. Indications for hormonal pellets in the therapy of endocrine and gynecic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 1949 febr.;57(2):294–301. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(49\)90429-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(49)90429-9)
- [11] Donovitz GS. Low complication rates of testosterone and estradiol implants for androgen and estrogen replacement therapy in over 1 million procedures. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 my. 27;12:20420188211015238. <https://doi.org/10.1177/20420188211015238>
- [12] Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas.* 2013 dic.;76(4):342–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.08.002>
- [13] Donovitz G, Cotten M. Breast cancer incidence reduction in women treated with subcutaneous testosterone: Testosterone Therapy and Breast Cancer Incidence Study. *Eur J Breast Health.* 2021 mzo. 31;17(2):150–6. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.6213>
- [14] Glaser RL, York AE, Dimitrakakis C. Incidence of invasive breast cancer in women treated with testosterone implants: a prospective 10-year cohort study. *BMC Cancer.* 2019 dic. 30;19(1):1271. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6457-8>
- [15] Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giralaldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al. International society for the study of women's sexual health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. *J Sex Med.* 2021 my.;18(5):849–67. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.009>
- [16] Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 oct. 1;104(10):4660–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01603>
- [17] Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc.* 2012 sept.;56(3):167–71.
- [18] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 oct. 18;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- [19] Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [internet]. 2013 (citado 2022 oct. 21). <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- [20] Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf>
- [21] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 mzo. 29;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [22] Bancroft J. Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. *Fertil Steril.* 2002 abr.;77(supl. 4):S55–9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02961-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02961-8)

- [23] Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005 jul. 6;294(1):91–6. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.91>
- [24] Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2012 abr.;9(4):1134–48. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02634.x>
- [25] Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 oct.;7(10):754–66. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30189-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5)
- [26] Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 oct. 19;(4):CD004509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004509.pub2>
- [27] Snabes MC, Simes SM. Approved hormonal treatments for HSDD: an unmet medical need. *J Sex Med*. 2009 jul.;6(7):1846–9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01294.x>
- [28] Krapf JM, Simon JA. A sex-specific dose-response curve for testosterone: could excessive testosterone limit sexual interaction in women? *Menopause*. 2017 abr.;24(4):462–70. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000863>
- [29] Donovitz GS. A personal prospective on testosterone therapy in women—what we know in 2022. *J Pers Med*. 2022 jul. 22;12(8):1194. <https://doi.org/10.3390/jpm12081194>
- [30] Grober ED, Garbens A, Božović A, Kulasingam V, Fanipour M, Diamandis EP. Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med*. 2015 jun.;12(6):1381–8. <https://doi.org/10.1111/jsm.12898>
- [31] Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002 nov.;119(5):992–1007. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x>
- [32] Kircik LH. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 sept.;22(13):1801–6. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1918100>
- [33] Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 oct.;99(10):3543–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262>
- [34] Mesbah F, Bordbar H, Talaei Khozani T, Dehghani F, Mirkhani H. The non-preventive effects of human menopausal gonadotropins on ovarian tissues in Nandrolone decanoate-treated female rats: A histochemical and ultra-structural study. *Int J Reprod Biomed*. 2018 mzo.;16(3):159–74. <https://doi.org/10.29252/ijrm.16.3.159>
- [35] Andrade GHB, Simão VA, Souza BR, Chuffa LGA, Camargo ICC. Sex steroid receptors profiling is influenced by nandrolone decanoate in the ampulla of the fallopian tube: Post-treatment and post-recovery analyses. *Tissue Cell*. 2018 febr.;50:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.01.001>
- [36] de Almeida Chuffa LG, de Souza RB, Frei F, de Fátima Paccola Mesquita S, Camargo IC. Nandrolone decanoate and physical effort: histological and morphometrical assessment in adult rat uterus. *Anat Rec (Hoboken)*. 2011 febr.;294(2):335–41. <https://doi.org/10.1002/ar.21314>

- [37] Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 nov.;21:1440–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
- [38] Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res.* 1993 sept.;37(6):615–9. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90056-L](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90056-L)
- [39] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med.* 2005 dic. 15;353(24):2578–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip033496>
- [40] Hawryluk EB, English III JC. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009 ag.;22(4):271–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2009.03.007>
- [41] Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000 ag.;21(4):347–62. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0401>
- [42] Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol.* 2015 jun. 4;1(2):90–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.04.003>
- [43] Taheri S, Zararsiz G, Karaburgu S, Borlu M, Ozgun MT, Karaca Z, et al. Is idiopathic hirsutism (IH) really idiopathic? mRNA expressions of skin steroidogenic enzymes in women with IH. *Eur J Endocrinol.* 2015 oct.;173(4):447–54. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0460>
- [44] Unluhizarci K, Hacıoglu A, Taheri S, Karaca Z, Kelestimur F. Idiopathic hirsutism: Is it really idiopathic or is it misnomer? *World J Clin Cases.* 2023 Jan 16;11(2):292–298. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i2.292>
- [45] Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril.* 1981 Sep;36(3):273–305. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)45728-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)45728-6)
- [46] Grimstad F, Boskey ER, Taghinia A, Estrada CR, Ganor O. The role of androgens in clitorophallus development and possible applications to transgender patients. *Andrology.* 2021 Nov;9(6):1719–1728. <https://doi.org/10.1111/andr.13016>
- [47] Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 jun.;95(6):2560–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2575>
- [48] Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 oct.;99(10):3489–510. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2260>
- [49] Espitia De La Hoz FJ. Sexo ilimitado / El vuelo hacia una sexualidad más placentera. Bogotá D.C.: Editorial Bolívar; 2015.
- [50] Dunsmoor-Su R, Fuller A, Voedisch A. Testosterone therapy in women: a clinical challenge. *Obstet Gynecol.* 2021 nov. 1;138(5):809–12. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004566>
- [51] Simon JA, Kapner MD. The saga of testosterone for menopausal women at the Food and Drug Administration (FDA). *J Sex Med.* 2020 abr.;17(4):826–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.009>
- [52] Kanakis GA, Tsamietis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas.* 2019 jul.;125:41–4. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.203>
- [53] Kelm RC, Adotama P, Stratton JS, Levin JI. Testosterone pellet-induced generalized drug eruption. *Cutis.* 2020 dic.;106(6):E15–6. <https://doi.org/10.12788/cutis.0158>
- [54] Heldt Manica LA, Cohen PR. Testosterone pellet associated dermatitis: report and review of testopel-related cutaneous adverse effects. *Cureus.* 2017 ag. 11;9(8):e1560. doi: 10.7759/cureus.1560.
- [55] Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L,

- et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002 abr.;77(4):660–5. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02969-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02969-2)
- [56] Jang C, Boyle JA, Vincent A. Global consensus statement on testosterone therapy for women: an Australian perspective. *Med J Aust*. 2020 nov.;213(10):449–52.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50837>
- [57] Dennis C. Brain development: the most important sexual organ. *Nature*. 2004 en. 29;427(6973):390–2. <https://doi.org/10.1038/427390a>
- [58] Pettigrew JA, Novick AM. Hypoactive sexual desire disorder in women: physiology, assessment, diagnosis, and treatment. *J Midwifery Women Health*. 2021 nov.;66(6):740–8. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13283>
- [59] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 febr.;107(2):475–82.e15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.028>
- [60] Espitia De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)*. 2020;20(1):71–85. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020>
- [61] Espitia de la Hoz FJ, Marega O, Orozco Gallego H. Manejo farmacológico de la disfunción sexual femenina en la postmenopausia, con tibolona y testosterona. *Rev Sexología*. 2016;5(2):9–18.
- [62] Donovan G, Schwartz E, Miller C, Barber M, Comite F, Janson K, et al. Testosterone insufficiency and treatment in women: international expert consensus. *MSP Medicina Salud Publica*. <https://medicinaysaludpublica.com/testosterone-insufficiency-and-treatment-in-women-international-expert-consensus/>
- [63] Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 abr.;25(2):251–70. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.12.002>
- [64] Jick SS, Hagberg KW. The risk of adverse outcomes in association with use of testosterone products: a cohort study using the UK-based general practice research database. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 en.;75(1):260–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04326.x>
- [65] Davis SR. What is the position of testosterone in the care of women? *Climacteric*. 2019 oct.;22(5):427–8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1635581>
- [66] Traish AM, Feeley RJ, Guay AT. Testosterone therapy in women with gynecological and sexual disorders: a triumph of clinical endocrinology from 1938 to 2008. *J Sex Med*. 2009 febr.;6(2):334–51. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01121.x>
- [67] Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol*. 2005 sept.;186(3):411–27. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06233>
- [68] Reis SL, Abdo CH. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(4):294–303. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(04)11)
- [69] Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas*. 2009 jun. 20;63(2):152–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.02.011>
- [70] Aub JC. The use of testosterone. *N Engl J Med* 1940;222:877–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM194005232222104>
- [71] Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in genetic disorders. *JAMA*. 1943;121(1):17–24. <https://doi.org/10.1001/jama.1943.02840010019004>

- [72] Salinger SL, Weber AA, Borth R. Proliferative effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1950;4(3):265–84. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0040265>
- [73] Morgentaler A, Traish A. The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sex Med Rev*. 2020 abr.;8(2):286–96. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.002>
- [74] Espitia De La Hoz FJ. El sexo: arte y placer. Bogotá D.C.: Editorial Bolívar; 2020.
- [75] Uloko M, Rahman F, Puri LI, Rubin RS. The clinical management of testosterone replacement therapy in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a review. *Int J Impot Res*. 2022 oct. 5. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00613-0>
- [76] Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril*. 2008 jul.;90(1):129–40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.057>
- [77] Martínez–García A, Davis SR. Testosterone use in postmenopausal women. *Climacteric*. 2021 febr.;24(1):46–50. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1796961>
- [78] Acuña–San Martín MA., Gallardo–González RP. Implante de testosterona para la mujer, evaluación de seguridad y efectividad en esta vía de administración. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2021; 86(6):516–20. <https://doi.org/10.24875/RECHOG.M21000039>
- [79] Gouveia M, Sanches R, Andrade S, Carmona S, Ferreira C. O Papel da Testosterona na Melhoria do Desejo Sexual da Mulher Pós–Menopáusica: Uma Revisão Baseada na Evidência [The Role of Testosterone in The Improvement of Sexual Desire in Postmenopausal Women: An Evidence–Based Clinical Review]. *Acta Med Port*. 2018 nov. 30;31(11):680–90. Portuguese. <https://doi.org/10.20344/amp.9277>
- [80] Ministerio de Salud y Protección Social. Alerta sanitaria: dirección de medicamentos y productos biológicos. Invima. https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2023/Mayo/Alerta%20sanitaria_150-2023_REJUVCHIP%C2%AE%20-%20PELLETS%20DE%20TESTOSTERONA.pdf